

## Virus 性家鶏肉腫の組織発生に関する実験的研究

### 第4篇 全篇の考案並びに結論

角 江 哲 雄

札幌医科大学病理学教室 (指導新保教授・小野江教授)

## Studies on Histogenesis of Viral Chicken Sarcoma

### IV. Discussion and Conclusions

By

TETSUO SUMIE

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. K. SHIMPO & Prof. T. ONOHE)

### 考 案

Virus 性疾患は炎症と腫瘍の両分野に亘っているが、炎症に属するものはその数も極めて多く、今日伝染性疾患の重要な地位を占めている。しかし確実に Virus 性腫瘍として承認されているものは緒言でのべた如く、世界的にみてその数は少ないといえよう。今日わがくにで最も容易に入手出来て且つ簡単に取扱いの出来るものは家鶏肉腫である。

著者は教室の Virus 性病変の研究の一環として家鶏肉腫をとりあげ、これを模型として Virus 性腫瘍の組織発生を究明せんとした。本腫瘍は組織学的にみて腫瘍と炎症の中間位にある所見を呈するもので、一般の肉腫とはかなり趣を異にするのである。著者の特に興味をひいた点は家鶏肉腫にみられる炎症性反応とみなされるものの本態である。これを解明することにより炎症と腫瘍の關聯性の手掛りを得るのであるまいかと考えた。

文献的調査によると家鶏肉腫はアメリカの Rous<sup>1)</sup>と同年わがくにの藤浪教授(1909)によつて始めて発見された關係上、これに関する研究業績は極めて多い(明治 39 年より昭和 28 年にいたるわがくにの家鶏肉腫の研究に関する文献は大島教授<sup>2)</sup>により集録されている)。その代表的のものの中で、Virus 証明以前及び過渡期の業績は藤浪教授<sup>3)</sup>(昭和 5 年)、Virus の確定されてからの研究は大島教授<sup>4)</sup>(昭和 26 年)によつてそれぞれ日本病理学会の宿題報告として発表されている。

藤浪時代の論議の中心は本腫瘍は無細胞性濾液により移植しうるか、またこれは真性腫瘍であるか、炎症性肉芽腫であるかの本態の問題であつた。藤浪時代は「細胞は細胞

から」という Virchow 以来の觀念に捉われて端的に病原體説を信ずるにはいたらなかつた。

家鶏肉腫の本態については古來種々に論議せられ、藤浪教授は肉腫ではあるが炎症性組織増生と腫瘍との間には必ずしも常にはつきりした区劃があるとは限らないと述べている。Tendeloo<sup>5)</sup>は組織学的根拠から一種の肉芽腫の形式をとる細胞増殖であるといい、Teutschländer<sup>6)</sup>及び Fischer-Wasels 等は眞の腫瘍でも、肉芽腫でもなく Sarkose であるという。Stenberg<sup>7)</sup>及び Aschoff 等は眞の腫瘍説を唱え、近年は炎症の性格を有する肉腫であるという説に意見が一致している。しかし家鶏肉腫に見られる炎症の本態についてはいまだ充分な解説が試みられていない。大島教授<sup>8)</sup>は炎症反応について次のような見解を発表している。即ち炎症反応は一面には Virus の存在を好都合ならしめるかの如く思われるが、個体的には一部防症たる特徴を有するという妥協的説をとつている。そしてこの Virus 性腫瘍の病理学的位置は炎症と腫瘍との中間的のものであると述べている。

家鶏肉腫の組織学的形態は藤浪時代より変化なく、粘液肉腫である。これを構成する組織成分は紡錘形細胞、大単核細胞、偽好酸球、好酸球、単球、リンパ球、形質細胞及び血管ないし血管形成細胞で、さらにこれに加えて結合組織維と粘液形成である。しかしこれ等の中で主要な腫瘍細胞とみなされるものは紡錘形細胞及び大単核細胞で、その他のものは炎症性細胞として一括できるように思われる。

ここに先ず論を進める順序として腫瘍細胞の由來について吟味することにしよう。

#### 1. 腫瘍細胞の母細胞

家鶏肉腫の主成分をなす紡錘形細胞及び大単核円形細胞

の起原に関しては、発見当初から種々議論せられたが、その主流をなすものは結合組織細胞説と単球説の 2 つである。Bürger<sup>9)</sup> は家鶏肉腫の初発現象は血管周囲の細胞増殖にあるのに注目し、血管外膜細胞発生説をたてている。藤浪は初期反応は白血球の浸潤と結合組織細胞の新生であるとし、病原因子は局所に先ず炎症性浸潤を起さしめ、それが何かの機転によつて結合組織細胞が肉腫化するものと考えた。Murray 及び Begg<sup>10)</sup> は Virus 接種後極めて早く単球が先ず Virus を貪食し、その死滅により自由になった Virus が始めて結合組織細胞及び筋鞘細胞を侵かして肉腫化せしめるという興味ある見解を発表している。

その外 Roskin<sup>11)</sup>, Macjunki<sup>12)</sup> 等は単球, Mottram<sup>13)</sup> は結合組織細胞, Haddow<sup>14)</sup> は細網内皮細胞系, Mauer<sup>15)</sup> は血管外膜及び内皮細胞を最も重要視し、森村<sup>16)</sup> 等は血管外膜細胞起原説を主張している。

大島教授は広範にわたる実験的研究を綜合して血管外膜細胞と結合組織細胞説を主張し、家鶏肉腫の主成分をなす紡錘形細胞の分裂に 2 型あることは発生母細胞に 2 種があるためではなからうかと推論している。

次に著者の実験成績に基づいてこの問題を吟味してみることにする。

紡錘形細胞の超生体像をみると第 1 篇でのべた如く、原形質内に輝く小滴状顆粒がみられるが、この顆粒の周囲が黄色ないし橙色の色調を帯びることがある。ヤーヌス緑で染まる糸粒体はかすかに認める程度で殆ど陰性に近い。

大単核円形細胞の大部分は超生体染色によると中性赤顆粒は陽性で、且つ生体染色では色素摂取が陽性で明かに組織球性細胞の性格を示すものがある。

家鶏肉腫細胞の超生体染色に関する研究は杉山<sup>17)</sup>、大島教授<sup>18)</sup> 等によつて行われている。紡錘形細胞は僅かに中性赤に染まる数個ないし十数個の赤色顆粒を認め、その顆粒は小型で多少大小不同があり核を囲むが、粘液化の強いものものでは認められないという。

大単核細胞は中性赤陽性顆粒を有し、生体染色は陽性であつて、この細胞から紡錘形細胞の生成はみられないという。この所見は著者のそれと符合するものであるが、この超生体染色所見にもとづいた腫瘍の原基細胞の問題が考慮されていない。

ここで吟味されるべきものは血管外膜細胞、血管内皮細胞、結合組織細胞、組織球及び単球等の間葉組織に属するものである。これ等の諸細胞の変化を経目的に追求すると、かなり腫瘍細胞との関聯性を明かにすることが出来ると思われる。

血管外膜細胞は Virus 接種後 1 日目で膨化する。この時原形質は無構造で、顆粒状構造を示さない。中性赤顆粒は

認め難く、ヤーヌス緑で染まる少数の短棒状糸粒体を認める。3 日目より増殖が著明となり、周囲に向つて遊離してゆく状態がみられる。血管外膜位にあるときは中性赤顆粒は陰性、ヤーヌス緑は陽性であるが、遊離してくると小滴状顆粒が原形質内に現われ、中性赤を弱くとするものがみられる。そしてヤーヌス緑に染まる糸粒体は次第に減少してくる。この所見は腫瘍細胞の超生体像に最も酷似するもので、外膜細胞から腫瘍化して行く過程とみなされるべきものと思われる。

血管内皮細胞は初期に反応性に腫大するが、積極的増殖を示さず、腫瘍細胞と直接的関聯性は認め難いようである。

結合組織細胞は長紡錘形で、原形質は均等性で中性赤顆粒は陰性、ヤーヌス緑をとる糸粒体は長棒状で整然と核周辺部に排列される。これが Virus の感染をうけて反応すると、膨化融解等の変性の強く起るものと、樹枝状突起を出して増殖するものがある。後者は中性赤顆粒は依然陰性、ヤーヌス緑顆粒は減少して散在性となる。この形のものとは矢張り腫瘍細胞と区別がつかないもので、結合組織細胞の腫瘍細胞への移行を考えてもよいのではないと思われる。

腫瘍細胞の中で大単核円形細胞の大部分は超生体染色では中性赤顆粒を認め、生体染色も陽性のものが多く、組織球性細胞の性格を有するものである。これが由来には単球と組織球が最も問題になるとと思われる。

単球は中性赤花冠を形成し、反応を起すと胞体は著しく膨化して大型となり、中性赤花冠は分散し、いわゆる類単球ないし大単核円形細胞の形をとるようになる。このような状態になると中性赤顆粒の配列、大きさ、色調は正常と異なり、且つヤーヌス緑で染まる糸粒体は不明瞭となる。このような状態のものは腫瘍細胞の中の大単核円形細胞と大体一致すると思われる。

次に組織球についてみると、その正常超生体像は単球のような中性赤顆粒による花冠形成はみられない。これが反応する時は病巣中心部では膨化融解の変性像が強く現われ、その周辺部ではいわゆる離断型或は胞体が著しく腫大して大単核細胞型をとるようになる。

単球及び組織球の異同については古来しばしば議論せられ、今日においてもなお見解の相違がある。超生体染色によると正常及び炎症の初期反応時の所見は明かに異なる様相を呈するが、反応の劇しい極期では両者の識別は困難となることが知られている (天野<sup>19)</sup>、新保<sup>20)</sup>)。これは家鶏肉腫 Virus の接種によつても同様で、殊に腫瘍化したと思われる大単核細胞はこのいずれに由来したものか決定し難いが、単球起原のものが多いように想像される。

以上の如く、腫瘍組織の主成分である紡錘形細胞は超生

体染色から見れば、血管外膜細胞ないし結合組織細胞より転化するものと予想せられる。しかも初期の腫瘍形成は多中心性で、いわゆる腫瘍芽の血管を中心として出来るものは外膜細胞に、血管と無関係なものは結合組織細胞に由来するものと考えられる。

大単核円形細胞は前者に比較して、数は遙かに少なく且つ腫瘍形成の初期から後期にわたつてほぼ同じような数率でみられ、紡錘形細胞に比較して積極的増殖はみられないようである。また腫瘍発育の増殖の盛んなときはこの細胞が多く、発育が衰えると変性萎縮する。これは常在細胞ではあるが、腫瘍細胞とはみなし難いようである。

このように著者の研究成績よりすれば、紡錘形細胞及び大単核円形細胞は超生体像及び消長に差異を認めるもので、その起原細胞も異なると考えられるのである。

最近教室の布施<sup>21)</sup>は家鶏肉腫細胞の電子顕微鏡写真をとることに成功したが、これによると次の如き所見を呈するという。即ち紡錘形腫瘍細胞の核は大きく、形は不規則で且つ核仁も大で、核と原形質の量的関係は正常と異なつて、その差は小である。また糸粒体は小型で減少し、Cytoplasmic membrane はやや繊細で結合組織細胞の性格を有するという。同時に認められる単球の Cytoplasmic membrane の発育は弱く、糸粒体等を腫瘍細胞のそれと類似性を認めることが出来ないという。この所見は紡錘形腫瘍細胞の一部は少なくとも結合組織細胞より由来することを裏付けるものであると考えられる。

さらに腫瘍細胞の原基細胞として重要な地位を占めると思われる血管外膜細胞の性格、機能及び起原に関しては種々の学説があり、結合組織性となすもの、組織球性となすもの等種々である。従来外膜細胞は多潜勢な未分化間葉組織で、炎症及び腫瘍殊に肉腫細胞の発生起原と考えるものが多かった。しかし最近天野の見解によれば、外膜細胞は既分化の細胞であつて、形質細胞及び脂肪細胞へ転化し、これ等の腫瘍を形成するのみであるという。著者の研究よりすれば家鶏肉腫の腫瘍細胞には外膜細胞由来性のものが考えられるので、この点で天野の見解と一致しない。

## 2. 炎症性細胞反応について

次に、炎症性細胞反応の見地から検討してみることにする。これに出現する細胞は好酸球、偽好酸球、単球、リンパ球、形質細胞、組織球等で、一般炎症にみられるものと同様である。これを成鶏皮下接種の肉腫についてみると、細胞反応は充血に始まり白血球は速やかに滲出し、ついで単球が出現する。これは初期の異物反応期で新保教授<sup>22)</sup>の唱える一般炎症の基本形式と全く合致する。ただ異なる点はこれに続く血管外膜細胞の形質細胞への転化が極く少ないか、または殆どみられない点である。この理由は血管外

膜細胞の大部分は腫瘍細胞に転化するためではないかと思われる。この異物反応期について腫瘍形成期に移行する。腫瘍細胞は4日目よりみられ、次第に増殖し、5日目頃より血管周囲またはこれと無関係に紡錘形細胞は集簇して数個のいわゆる腫瘍芽をみるようになる。7日目頃より腫瘍細胞は瀰漫性に増殖する傾向を示し、この周囲に再び多量の白血球の滲出を認める。以降腫瘍細胞の増殖はますます著明となり、白血球は8日目を頂点として再び減弱の傾向を示すが、初期の異物反応の如く急激な減少を示すことなく持続的に存在する。

i) 白血球: Virus 感染2週後、腫瘍は鶏卵大を越える程度になつた時、組織内の白血球の分布状態をみると、腫瘍中心部の壊死及び粘液変性の強いところでは白血球は少なく、周辺部の浸潤性増殖を営むところでは白血球が多くみられる。家鶏の白血球は好酸球及び偽好酸球よりなるが、いずれが多く滲出するかという点、大島教授の記載はこれをはつきり区別していない。著者の所見では偽好酸球が多数で、Maner の所見に一致する。偽好酸球は腫瘍の発育初期から高度に滲出して、死亡するに至つても常に存在するが、発育の最も強いときに多く、発育を停止し吸収に傾くと減少する。また部位的にみて壊死の生ずる中心部より周辺部の浸潤性増殖の起つている部分に多い。これ等の点からみると、一般腫瘍にみられる壊死に対する二次的反応とはかなり趣を異にすると思われる。もう一つ強調すべき点は白血球を形態学的にみると、壊死巣を除いたところでは、一般の細菌感染にみられるような変性崩解像が弱いということである。大島教授もこの点を指摘し、且つ生態観察上はなほだしくよく運動するものと述べている。

ii) 単球: 次に単球であるが、これは偽好酸球と密接な関係があるもので、前者におくれて出現し、且つおくれで消滅するが、小型でリンパ球大のものと、著しく大型のものがある。

iii) 組織球: 組織球も初期より強く反応し、その刺激の強さにより膨化融解、またはいわゆる離断型をとり、また一部には著しく腫大するものがある。このような状態になると単球及び組織球のいずれに由来するか判定し難い。単球及び組織球両者の一部はVirusの作用を受けて変性崩解するが、一方では肥大増殖して大単球細胞の形をとり、ある程度腫瘍の性格を帯びるように思われる。最近R.E.S.はVirusの増殖部位として注目せられるようになって来たもので、後でこの問題にふれることにする。

上記の如く家鶏肉腫Virus接種による炎症性反応は炎症の一般的基本形式を逸脱するものではないが、これが速やかに腫瘍形成に移行する点で異なつてみえる。

### 3. 炎症反應の發生機序

次に炎症の發生機序をさらに究明するため、種々の条件における細胞反應を観察した。

i) 家鶏年齢： 先ず家鶏年齢と細胞反應の關係をみるために、孵化鶏卵漿尿膜接種を行つたが、腫瘍形成は 3 日目よりみられ、白血球及び単球反應は、全経過を通じてかなり弱い成績を得た。生後 1 箇月の幼鶏では初期異物反應に引き続き腫瘍形成期に移行し、腫瘍細胞の出現は 4 日目にみられる。そして腫瘍増殖の盛んになる 7 日ないし 8 日目頃再び白血球、単球反應が起る。孵化鶏卵に比較して腫瘍細胞の出現はややおくれ、炎症性反應は却つて遙かに強く現われる。生後 1 箇年の成鶏では上述の幼鶏より腫瘍形成がおくれ、逆に初期の炎症性異物反應が強く現われる。

以上の成績よりみると孵化鶏卵漿尿膜のように細胞が未熟で旺盛な成長能力を有し、且つ防禦機構の完備してないと思われる場合は白血球反應が弱く、腫瘍化が速やかにみられるものである。幼若ないし成熟家鶏では炎症性白血球反應が強く、腫瘍の發生もおくれる。このことは白血球反應が Virus に対して防禦作用を有するためのものか、或いは分化した組織細胞は腫瘍化し難いと考えerかの問題がある。

ii) Virus の活性及び宿主の感受性との關係： 次に Virus の生死と白血球反應の強弱をみるために、紫外線照射及び加熱により Virus を不活性化して接種すると、生きた Virus に比較して白血球反應はかなり弱いことを確めた。即ち Virus の活きているということは腫瘍化のみならず、白血球反應においても意味をもつものと思われる。

さらに Virus 接種により非感受性動物において、白血球反應が如何なる態度を示すかを検討した。動物の種類により差異がみられるが、いずれも異物反應型に属し、家兎では白血球反應がかなり強い。即ち非感受性動物においても、或る程度の白血球遊出作用を有すると考えてもよいようである。

iii) アレルギー反應： 次にアレルギーと白血球反應の關係を吟味する。Virus の増殖にともなつて、家鶏は次第に感作せられ、Virus の拡散によつてアレルギー反應を生ずるのではあるまいかと予想した。殊に腫瘍周辺部の健常組織に接する部位に白血球反應が強い点がこれを裏付けるものではないかと考えたのである。これを確めるため Virus 感作家鶏に同 Virus、または Virus 接種局所に免疫血清を注射して反應を観察したところ、予想したほどの強い反應はみられなかつた。従つて家鶏肉腫の白血球反應にはアレルギーの関与を全然否定するわけにはゆかないが、支配的な意味を有するものではあるまいと考えられる。

iv) 血液像との關係： 家鶏肉腫の白血球増加は腫瘍局

所が最も問題にされているが、全身性反應としての血液の白血球の消長も考慮せられねばならない。著者の成績からみると注射後 24 時間より増加し、2 日目より減少の傾向を示し、4 日より 5 日目に至りさらに漸次下降するが、8 日目に再び一樣に白血球の増加をみる。その後比較的に急激に増加する。即ち第 1 次白血球反應は Virus 注射局所の異物反應期、第 2 次白血球反應は腫瘍増殖期に一致する。

以上の実験成績から家鶏肉腫の白血球反應の全貌を明かにすることが出来た。

v) Leukotaxine との關係： 最後の問題として白血球反應は Virus の直接的反應であるか、または Menkin 流に考へて傷害を受けた組織の変性崩解産物であるか、或いはアレルギー反應によるかということになる。そこで著者は家鶏肉腫材料には Menkin のいわゆる Leukotaxine 様物質が存在するや否やの実験を試みた。この結果第 3 篇にのべた如く、本腫瘍抽出物の白血球反應促進作用は弱く、Menkin が犬の胸水に認めたような強い Leukotaxine の作用は認められなかつた。このことより家鶏肉腫にみられる白血球反應は Menkin のいわゆる Leukotaxine の作用は全然否定するわけにはゆかないが、それほど重要な意義があるとは思われない。

以上炎症反應に関する実験成績を総合的に観察すると、白血球反應にはアレルギー反應、Leukotaxine 様物質の関与は否定し難いが、これのみでは説明出来ないうである。年齢的にみて成熟度の進んだものに白血球反應は強く、殊に腫瘍の増殖が盛んな部位に著明にみられ、増殖が衰えると減少する。また生の Virus は不活性化 Virus に比較して反應が強く、他種動物に対しても或る程度の白血球遊出作用を示すものである。このような点から類推すると、Virus 自体が Leukotactic の作用を有するのではあるまいかと予想される。

### 4. Virus と炎症

さてこの炎症反應の意義を Virus 炎の立場から検討してみることにする。

Virus 炎に属するものは、その数極めて多く、今後もますます新に発見される機運にあるものである。これ等の Virus による疾患は、一般急性伝染病と臨床的に同一の経過を示すため、その組織学的変化までも同一視される傾向にある。しかしわが病理学教室の総合的研究によると、病変の組織発生は一般細菌感染による炎症反應と同一に片付けてしまうわけにはいかないのである。Rivers 以来 Virus 病変の組織学的変化は変性、滲出、増殖の 3 基本型に分けられている。これは Virus がおのおの独自の親和性細胞内で増殖するため、その刺激に応じて変性壊死に陥つたり、或いは増殖する。そして後者の極端なものは腫瘍となると

いう。従つて Rivers の見解によれば親和性細胞の変性と増殖が1次性変化で、血管障害による滲出炎は2次的であると解され、理論的にはこの2次的炎症は起らなくともすむと考えている。

Rivers の見解を検討するため、わが教室では多くの Virus を使用して組織学的変化を検索している。即ちリフトバレー熱<sup>23)</sup>、第4性病<sup>24)</sup>、牛痘<sup>25)</sup>、日本脳炎<sup>26)</sup>、狂犬病<sup>27)</sup>、エクトロメリア<sup>28)</sup>等の各 Virus について実験が行われている。その組織学的変化は複雑で、Rivers の見解は概念的に Virus 病変の成立を理解するには便利であるが、実際の病変はそれほど割切つたものでないことがわかる。即ち Virus 病変の組織学的変化は上皮及び間葉組織系の両者にわたるものが多いもので、その Virus 親和性はある特定の臓器組織に限るものではないようである。

新保教授は Virus による組織病変の成立は、Virus が臓器組織細胞及び血管系の何れに1次性に親和性を有するかによつて規定されるものであらうと考え、次の3つの基本型を分類している。

① 血管系を除く臓器組織細胞に親和性を有するときに変性ないし増殖が1次性で、これのみで終始し得るし、2次的に血管を障害すると滲出現象が加わることがある。

② 血管系にのみ親和性を有するとき滲出炎が1次性に起り、他の臓器組織細胞は2次的に障害される。

③ 臓器組織細胞及び血管系の両者に親和性を有するときは、勿論両者の親和性の程度に応じて差はあるが、変性、増殖及び滲出が同時に現われ、最も複雑に見える。

教室の実験的研究の範囲では、Virus による強い滲出性炎症反応は牛痘の発痘を除いては、一般に弱いといえよう。殊にリフトバレー熱 Virus では肝細胞の変性のみである。脳炎系のは神経細胞の変性と血管周囲の細胞浸潤を認めるが、白血球は少なく、単球、リンパ球及び形質細胞が主体をなしている。炎症性 Virus でも白血球反応の弱いものが多いのに、腫瘍性 Virus である家鶏肉腫に強く現われることは、この Virus はかなり血管障害性因子を有することが予想される。

さらに本質的な問題として白血球、単球ないしは組織球を一連とする炎症反応は、一般細菌における如く、Virus に対して防禦作用を有するかどうかということが検討されなければならない。

天野<sup>29)</sup>は病原体に対する防禦は多種類あるが、Metschnikoff が炎症論で強調した貪食細胞防禦説は細菌と原虫の分野に限られるもので、Virus の如き微細なものに対しては殆ど無役であると強調している。Virus の小なるものは血清蛋白分子に近く、これ等の防禦細胞の手をのがれ、或るものは寧ろ細網内皮系細胞内で増殖することも考えられ

るものである。

これを家鶏肉腫について吟味してみると、大島教授もいう如く、腫瘍性増殖の盛んなところに白血球が多く、腫瘍の増殖を阻止するより寧ろ増殖を有利に展開せんとするかの如くみえる。

接種された Virus は先ず血管に作用して白血球及び単球の滲出を促し、Virus はこれ等の炎症性細胞に摂取され、または包囲されて、一応局在化の形をとる。これは異物反応の形式に従う一種の防禦作用とみなされる。しかし Virus は一般細菌の如くこれ等の細胞によつて処理せられるものではなく、逆にこれを利用して増殖するものと思われる。即ち組織球及び単球は貪食作用によつて Virus を容易に摂取するため、先ずこれが Virus の増殖の足場となるものではないかと思われる。

Murray & Begg<sup>10)</sup>は、Virus は先ず単球によつて摂取され、この細胞は間もなく死滅して、Virus は細胞外に遊離すると、始めて結合組織細胞を侵襲して肉腫化せしめるものであるとのべている。即ち単球は単に Virus を伝達する役目を果たすに過ぎないとのべているが、これはあまりうがち過ぎた考え方であるといえよう。しかし Fenner<sup>28)</sup>はエクトロメリアの体内蔓延の研究において、Virus は先ず感染局所及び所属リンパ節で増殖して血液中に入る。そして肝、脾、骨髓に達して、ここの R. E. S. で増殖してさらに2次的にウィールス血症を起して、親和性組織に達することを強調している。この考え方からすると、家鶏肉腫 Virus が局所の単球ないし組織球内で一応増殖するということは無理な考え方ではないと思われる。しかし Virus はこの単球を介さないでも、直ちに血管外膜細胞及び結合組織細胞内に侵入しうるものもあると考えられる。

他方偽好酸球の意味についてみると、形態的に変性像は少なく、且つ機能的にもそれほど障害されないように思われる。このような点から白血球は Virus の防禦作用ないし増殖に対して積極的関与を示さないもののようにも思える。

このように家鶏肉腫における炎症細胞は外見的には一種の防禦反応の如くに見えるが、これを分析してみると寧ろ反対に Virus の富化、局在化を招来する結果となると思惟されるものである。

さらに腫瘍化にもう1つ重要な因子は炎症性刺激による局所の血管外膜細胞、及び結合組織細胞の活性化ないし新生が Virus の吸着侵入、増殖を容易ならしめるものではないかと思われる。これは諸種の物理化学的刺激による組織増殖が腫瘍性 Virus の感染を容易にするという成績に共通するものではないかと思われる (Fujinami & Suzue<sup>30)</sup>)。

以上の如く家鶏肉腫においては炎症反応は寧ろ腫瘍発生



を助成するもので、従来の炎症の概念による防禦的作用に役立つとは思われないうである。

##### 5. Virus 性腫瘍における炎症の意義

次に最も本質の問題として Virus による炎症と腫瘍の発生機序である。Virus 炎においても或る程度細胞の増殖の起ることは確かであるが、しかしこれは永續するものではなく、ある程度に達すると変性壊死に陥る。これについて Rivers<sup>30)</sup> は次の如き見解を述べている。即ち Virus の増殖が急速で爆発的の場合は、感受性組織細胞の変性壊死及び融解が起り、反対に Virus の増殖が適度で且つ組織細胞が分裂増殖し得る場合は増殖性となるという。Andrewes も Virus が細胞と殆ど同じ速度で増殖して、絶えず細胞を刺戟すると、増殖して最後に腫瘍性増殖を営むに至るといふ。両氏の見解は同様で、細胞の増殖及び壊死は Virus と細胞の平行関係により決定されるという。

最近 Gaylord<sup>31)</sup> は Rous 家鶏肉腫の超薄切片の電子顕微鏡所見を発表している。これによると Virus 様小体は予想外に少ないもので、しかも細胞辺縁部ないし細胞膜に存在するという。教室の布施の研究成績もほぼ同様であるが、結合組織細胞の構造を有するものに Virus 様小体は容易にみられるが、定型的腫瘍細胞では発見はかなり困難である。また同様な Virus 様小体は細胞外の線維ないし粘液様物質中にも証明せられている。この電子顕微鏡像から推量すると細胞内 Virus はそれほど多いものではなく、また Virus 粒子を作らない Provirus の形で存在しているものもある。組織細胞の腫瘍化は適当な Virus 量のものに起るもので、Virus の増殖が強すぎると細胞は却つて壊死に陥入ることが予想され、Rivers 及び Andrewes の見解を支持する所見と思われる。

この放出された Virus に対する白血球反応とともに免疫の不十分な場合はさらに周囲組織における感染性の腫瘍化が考えられないこともないが、普通には起り難いであろう。しかし Black & Melnik<sup>32)</sup> 等によれば、Virus 感染においては、炎症型でも腫瘍型でも細胞から細胞への接触感染は抗体の存在においても可能であるという発表がある。このことからすれば家鶏肉腫でも腫瘍先進部では、この形式による腫瘍増大が考えられないこともない。いずれにせよ Virus と腫瘍細胞の増殖の不均衡が生ずるときは、Virus が細胞外に放出されて連鎖的に白血球反応が繰返されるものと予想される。

この白血球反応の機序は Menkin のいわゆる Leukotaxine, アレルギー反応及び Virus の Chemotaxis の 3 者が考えられる。著者の研究成績からは前の 2 者の関与も考慮されるが、支配的意味がないようである。従つて後者に関しては教室の服部<sup>33)</sup> の行つた毛細硝子管皮下挿入法

では、Virus を含む腫瘍成分によりかなりの程度に Chemotaxis が認められた。しかも Virus を不活性化すると、Chemotaxis もやや減弱するようであるが、Chemotaxis は Virus 自体の直接的反応であるか否かは、精製 Virus についてさらに検討を行わねばならない。

最近 Harris<sup>34)</sup> は孵化鶏卵の漿尿膜を利用して、Rous 肉腫 Virus の消長を検索して 4 つの時現に分けている。Virus が漿尿膜細胞に吸着侵入し (0~3 時間)、或る一定の潜伏期 (3~48 時間) を経て急速に増殖するが、これとともに腫瘍性増殖が盛んになるという。

以上の実験成績及び諸先人の文献報告を綜合して家鶏肉腫の組織発生をまとめて、次の如く考えてみた。

注射された Virus は初期の異物性炎症反応によつて一応局在化されると同時に局所の組織球及び単球に摂取され、さらに結合組織細胞、血管内皮及び外膜細胞等の局所の組織細胞に一応吸着侵入するものと考えられる。これ等は Virus の刺戟によりある程度肥大増殖するが、総て腫瘍化するものではなく、Virus と細胞の両者の増殖が適当な均衡のとれたものが腫瘍化するものと考えられる。著者は結合組織細胞ないし血管外膜細胞を腫瘍の原基細胞と考えているが、これ等といへども総て腫瘍化するものではなく、ある特定のもののみが腫瘍化して、先ずいわゆる腫瘍芽 (3~4 日目形成) を形成するものと思われる。そしてこのおのこの腫瘍芽の拡大により、腫瘍増殖が盛んになる時期 (7~8 日以降) に再び白血球反応を認める。この反応には種々の因子が考えられるが、細胞増殖とともに、他方細胞の変性崩壊も見られるので、先ず第一に細胞外に放出された Virus によると推論せられる。これは過量の Virus を有する腫瘍細胞の変性崩壊によつても起り得るであろうが、主として貪食作用が強く、腫瘍化の起り難い組織球ないし単球において起るのであるまいかと予想される。

以上の考案を要約すると、家鶏肉腫 Virus は炎症性及び腫瘍性 Virus の中間位にあるものといえる。即ち先ず炎症性反応によつて Virus の富化、局在化が起り、続いて起る間葉系細胞の活性化ないし増殖は細胞の腫瘍化に好条件を与えるものと思われる。即ち家鶏肉腫においては炎症と腫瘍化は密接な関係にあるものと考えられる。

炎症の本態に関しては古くより多くの学者により研究され、炎症の機転は組織の変性、循環障碍、組織増生であるが、総て生体の防衛的組織反応であると解せられている。しかしこれは主として Virus 以前の一般細菌を病原体とみなしての炎症概念で、上述の如く Virus 炎にはそのままの意味で適用されないように思われる。家鶏肉腫にみられる炎症反応においても分析的に考察すると、防禦反応というより寧ろ腫瘍化を助成するようであつて、ここに Virus 炎

の特異性があり、その防禦機構は免疫学的立場から新に検討されねばならないと思う。

## 結 論

Virus 性家鶏肉腫の組織発生に関する実験的研究を行つて次の如き結論を得た。

1) 腫瘍形成過程を経日的にみると、3 日ないし 4 日の炎症反応期を経て腫瘍形成期に移行する。腫瘍形成初期は先ず数個のいわゆる腫瘍芽の出現に始まり、漸次拡大増殖し、後期には融合して大なる腫瘍塊を形成する。このいわゆる腫瘍芽は血管を中心とし、またはこれと離れた結合織中に出現する。

2) 腫瘍組織を構成する細胞要素は明かに腫瘍細胞とみなされる紡錘形細胞と、大単核細胞、偽好酸球、好酸球、単球、組織球及びリンパ球ないし形質細胞等よりなる。

3) 超生体染色によれば、腫瘍細胞とみなされる紡錘形細胞は血管外膜細胞及び結合織細胞に由来すると思われる。大単核細胞の大部分は組織球ないし単球に由来し、常在成分であるが真の腫瘍細胞とみなし難いように思われる。

4) Virus 接種によつて起る炎症性細胞反応は初期と後期の 2 段階にわけられる。前者は一般炎症における異物型反応の様式に一致し、後者は腫瘍細胞の増殖と時期的に一致する。しかも組織内における白血球と血液中のそれとはほぼ平行的関係がみられる。

5) 白血球反応と Virus の関係は次の如く考えられる。即ち初感染にみられる白血球反応は接種された Virus に対する反応であり、Virus と細胞増殖が適度の均衡を示すものが腫瘍化する。この際感染をうけた組織細胞は総て腫瘍化するとは限らず、Virus 増殖の著明なときは細胞は壊死に陥入り、Virus は胞体外に放出されて 2 次的白血球反応を起すものと考えられる。腫瘍の増殖部位ではこの白血球反応は連鎖的に繰返されると思推される。

6) 白血球反応は種々の条件を考慮した実験からすれば、アレルギー反応及び Menkin のいわゆる Leukotaxine 様物質の作用もある程度関与することは否定し得ない。しかし最も重要な因子は Virus の直接的作用であると予想される。

7) Virus 性家鶏肉腫はその発生及び増殖過程において、必然的に炎症反応を伴う一種の腫瘍と思われる。そしてこの炎症性細胞反応は防禦的作用よりむしろ腫瘍の発生及び増殖を助成すると思われるもので、両者間には密接

な関係があるものと思推される。

(昭和 30. 10. 24 受付)

## 文 献

- 1) Rous, P.: J. Exp. Med. 12, 696 (1910); J. Exp. Med. 13, 397 (1911).
- 2) 大島: 癌の科学 1, 1 (1954).
- 3) 藤浪: 日病会誌 20, 3 (昭 5); 癌 24, 281 (昭 5).
- 4) 大島: 日病会誌 40, 13 (昭 26).
- 5) Tendeloo & Mauer: Z. Krebsforsch 48, 58 (1938).
- 6) Teutschländer, O.: Z. Krebsforsch 20, 79 (1923).
- 7) Sternberg, C.: Verh. Dtsch. Path. Ges. 22, (1927).
- 8) 大島: 癌 42, 2 (昭 26); 現代医学 2, 1 (昭 26).
- 9) Bürger, M.: Z. Krebsforsch. 14, 526 (1914).
- 10) Murray, J. B. & Begg, J. A.: 9th scientif. Rep. Imp. Cance Res. Found., London (1930).
- 11) Roskin, G.: Virchows Arch. 261, 919 (1926).
- 12) Macjunki: J. Cancer Res. 12, 47 (1928).
- 13) Mottram: 大島より引用.
- 14) Haddow, A.: J. Path. Bact. 37, 149 (1933).
- 15) Mauer, G.: Z. Krebsforsch. 48, 58 (1938).
- 16) 森村・広田: 癌 36, 4 (1942).
- 17) 杉山: 日微会誌 19, (大 4).
- 18) 大島: 現代医学 2, 1 (昭 26).
- 19) 天野: 血液学の基礎 (上巻) (1948).
- 20) 新保: Acta Path. Japonica 1, 4, 247 (1951).
- 21) 布施: 未発表.
- 22) 新保: 日病会誌 37, 110 (昭 23).
- 23) 駒木: 札幌医誌 4, 326, 401, 409 (昭 28).; 5, 19, 107 (昭 29).
- 24) 新保・外: 日本医会誌 40 (総会), 296 (昭 26).
- 25) 服部: 札幌医誌 4, 123 (昭 28).
- 26) 橋本: 札幌医誌 5, 355 (昭 29).
- 27) 天野: 日病会誌 38, 15 (昭 24).
- 28) Fenner: The Pathogenesis & Pathology of Viral Diseases. (1950).
- 29) Fujinami, A. u. Suzue, K.: Trans. Jap. Path. Soc.
- 30) Rivers: Viral & Rickettsial Infections of Man (1952).
- 31) Gaylord, W. H.: Cancer Res. 15, 80 (1952).
- 32) Black, F. L. & Melnick, J. L.: J. Immunol. 74, 3, 236, (1955).
- 33) 服部: 未発表.
- 34) Harris: Brit J. Cancer 8, 731 (1954).

### Summary

Experimental studies were performed on the histogenesis of viral chicken sarcoma. This paper deals with a summary description and discussion of all data described in the preceding papers (I-III), with the following conclusions.

1. In the course of the development of viral chicken sarcoma, the following two stages were recognizable; the first is the stage of inflammatory reaction during the first 3 to 5 days after the inoculation of the virus and the second is the stage of tumor growth. At the beginning of the stage of tumor growth, so-called 'tumor sprouts' were first observed scattered throughout the subcutaneous tissues involved, some of which developing around the blood vessels and some growing apart from the blood vessels. These tumor sprouts, thereafter, increased in size and fused together, resulting in a formation of a large tumor mass.

2. The tumor consisted mainly of spindle-shaped cells which are regarded as tumor cells, and inflammatory cells such as large mononuclear cells, pseudo-eosinophilic and eosinophilic cells, monocytes, histiocytes, lymphocytes and a small number of plasma cells.

3. With the aid of supravital staining with neutral red and janus green, the spindle-shaped tumor cells were determined as derivatives from both adventitial and connective tissue cells concerned. Most of the large mononuclear cells, on the other hand, are considered to be of monocytic and or histiocytic origin.

4. The inflammatory cellular reaction in the first stage are regarded as the reaction caused by foreign body stimuli, while that in the stage of tumor growth was observed parallel to the grade of tumor growth. On the other hand, the intensity of the infiltration of leukocytes in the tumor ran parallel with the grade of leukocytosis in the circulating blood.

5. The virus inoculated into the subcutaneous tissues of chicken may attack connective tissues and adventitial cells, propagating thereafter therein. When excessive propagation of the virus takes place in these cells, the cells degenerate rapidly and are followed by total disruption. The tumor cells are considered to be derived from the cells in which a definite virus-host relation is introduced. Furthermore, it is highly probable that the inflammatory reaction in the stage of tumor growth is mainly due to a large amount of the aforesaid virus which is liberated from the degenerated cells in which the virus is considered to be propagating profusely.

6. Though the reaction of leukocytes results mainly from the direct action of the virus itself, allergic reaction or the action of leukotaxine-like substances may also be the cause of the inflammatory reaction.

7. Viral chicken sarcoma is surmised to be one of the tumors in which inflammatory reaction is inevitable which occurs accompanied by development of the tumor, in which the inflammatory reaction is favourable for the development of the tumor. Thus, the inflammatory reaction is considered to be closely related to the tumor development.

(Received Oct. 24, 1955)